

Alle Vorlesungsfolien und weitere Info:
<http://www.uni-ulm.de/~wflegel/STUD/>

**KOMM MIT!
SPENDE
BLUT**
BEIM ROTEN KREUZ

**IKM
Ulm**

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und
 Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH

Gruppeneinteilung am 10.07.2008

- Praktikum Gruppe A
 von 13.00 (s.t.) bis 15.30 Uhr
 – bis Matrikelnummer 605350
- Praktikum Gruppe B
 von 16.00 (s.t.) bis 18.30 Uhr
 – ab Matrikelnummer 605350
- Einteilung findet sich unter:
<https://www.lernplattform.medizin.uni-ulm.de/moodle/course/view.php?id=44>
- Skript durcharbeiten,
 d. h. mindestens durchlesen

Transfusionsmedizin Sommersemester 2008

| | | |
|---|-----------------------|-----------|
| Blutgruppenantigene: | Prof Dr Flegel | 26.6.2008 |
| klinische Relevanz | | |
| Durchführung einer Transfusion | Prof Dr Flegel | 27.6.2008 |
| Herstellung, Eigenschaften und Indikationen von Blutprodukten (I) | Prof Dr Schrezenmeier | 2.7.2008 |
| Indikationen von Blutprodukten (II), Leitlinien, Dokumentation | Prof Dr Schrezenmeier | 3.7.2008 |
| Unerwünschte Wirkungen von Transfusionen | Prof Dr Schrezenmeier | 4.7.2008 |
| Transplantationsimmunologie: HLA | PD Dr Mytilineos | 9.7.2008 |
| Praktikum | Prof Dr Flegel | 10.7.2008 |

Blutgruppenantigene Grundlagen und klinische Bedeutung

Willy A. Flegel
 Prof. Dr. med.

Institut für Klinische Transfusionsmedizin und
 Immungenetik Ulm
 Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm

Transmembranäre Proteine des Erythrozyten

Exofacial

Intracellular

Rhesus multiple-pass transmembrane protein

MNS single-pass

Dombrock GPI-linked

Strukturdeterminanten von Blutgruppen-Antigenen

Antikörper

Antigen

Erythrozyt

Protein

Kohlenhydrat

ganzes Protein

Protein-polymorphismus

- Proteine
 - Rhesus (48 Antigene)
 - D, C, E, c, e, ...
 - Kell (24 Antigene)
 - K, k, ...
 - Duffy (6 Antigene)
 - Fy^a, Fy^b, ...
 - Kidd (3 Antigene)
 - Jk^a, Jk^b, Jk³
 - Lutheran (19 Antigene)
 - Lu^a, Lu^b, ...
 - MNS (43 Antigene)
 - M, N, S, s, ...
- Kohlenhydrate
 - AB0
 - A, B, AB, A1
 - H
 - H
 - Lewis (5 Antigene)
 - Le^a, Le^b, ...
 - P
 - P1

Definition: Blutgruppe

- erythrozytäre Antigene
 - an Oberfläche exprimiert
 - durch definierte Allo-Antikörper nachweisbar
- Polymorphismus
 - genetisch bedingt
- System
 - unabhängig vererbt
- ISBT-Terminologie-Komitee
 - 302 Antigene definiert
 - 18 Antigene neu in 2006
 - 1 System neu Juni 2008
- Systeme
 - 001 – 030
- Kollektionen
 - 205, 207 - 211
- Liste niedrig-frequenter Antigene
 - 700 Serie
- Liste hoch-frequenter Antigene
 - 901 Serie



Systeme - Kollektionen – Listen

- Systeme
 - ISBT 001 – 030
 - 004 = Rhesus
 - D Antigen: 004.001
- Liste niedrig-frequent
 - ISBT 700
 - 700.017 – To^a (Torkildsen)
 - 700.043 – Ol^a (Oldeide)
- Kollektionen
 - ISBT 205, 207 - 211
 - 211 = Vel
 - 211.001 – Vel
 - 211.002 – ABTI
- Liste hoch-frequent
 - ISBT 901
 - 901.001 – **obsolet: Vel**
 - 901.002 – Lan (Langereis)



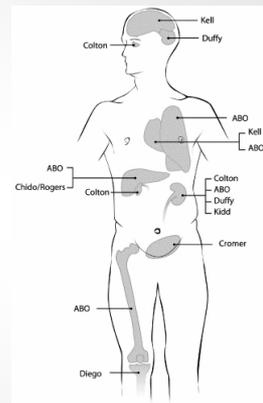
Gebrauch der Terminologie

| Terminus | Richtig | Falsch |
|------------|-----------------|-------------------------|
| Antigen | K oder K1 | Kell |
| | Jk ^a | Ik ^a |
| Antikörper | anti-K | anti-Kell |
| | anti-Jk3 | anti-Kidd3 |
| Phänotyp | weak D | D ^u , D weak |
| | Fy(a+b-) | Fy ^{aa} |

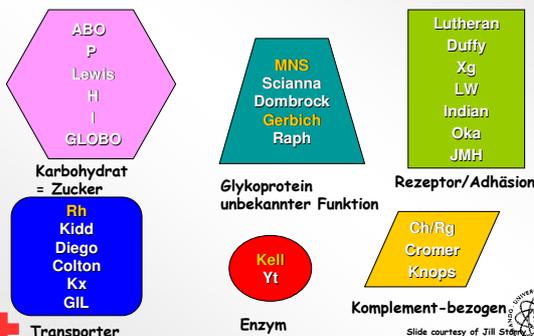


Gewebeverteilung

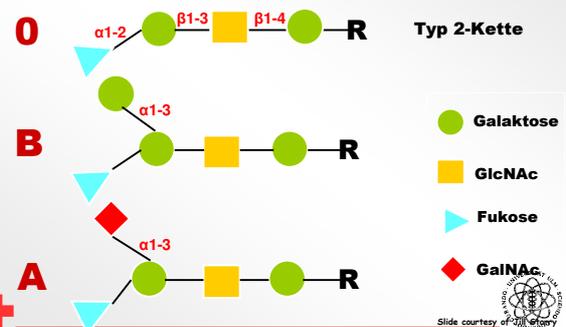
- in vielen Geweben exprimiert
- oft stärker als auf Erythrozyten
- daher: „histo-blood group systems“
- klinische Bedeutung oft jenseits der Transfusion und Transplantation

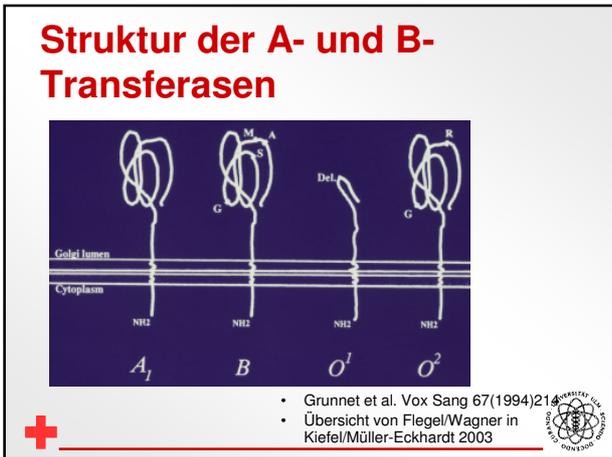
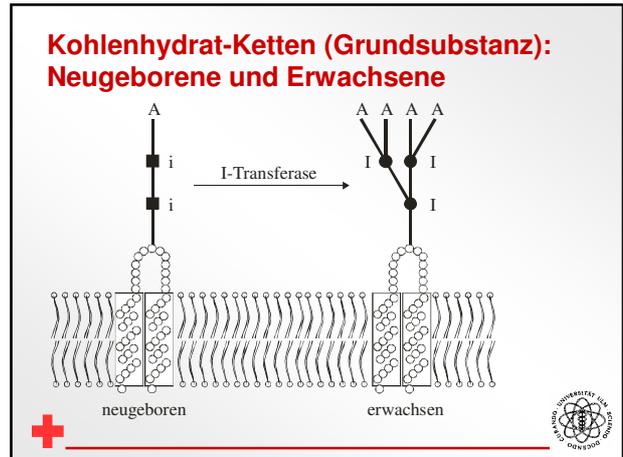
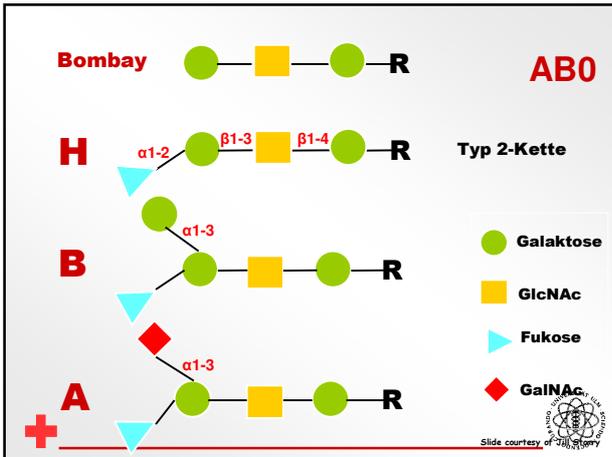


Funktion der Bestandteile einer Erythrozytenmembran



Struktur der Kohlenhydrat-Antigene bei der ABO-Blutgruppe





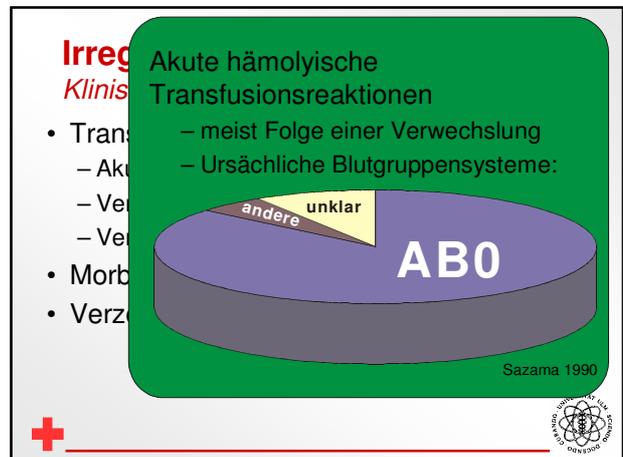
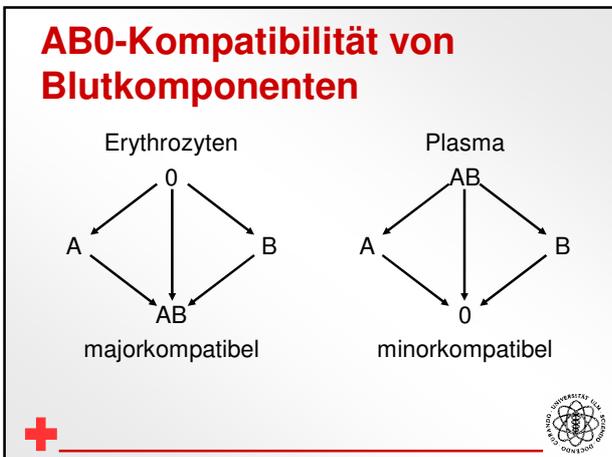
Isoagglutinine*

Jede ABO-Blutgruppenbestimmung erfordert Antigene und dazu passende Isoagglutinine.

| Blutgruppe | Antigene auf Erythrozyten | Antikörper im Serum |
|------------|---------------------------|---------------------|
| 0 | keine | anti-A + anti-B |
| A | A | anti-B |
| B | B | anti-A |
| AB | AB | keine |

* Reguläre (immer vorhandene) Allo-Antikörper

[Logo]



Infektionen & Verwechslungen

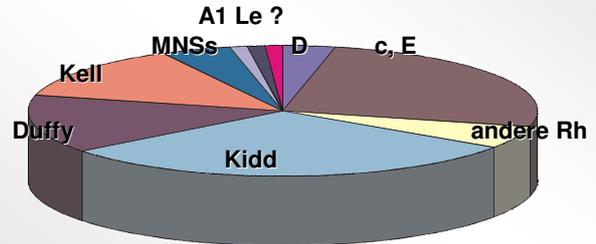
- Arzt (500 Einheiten/Jahr)
 - eine Übertragung von
 - HIV in 1.000 Jahren
 - HCV in 200 Jahren
 - HBV in 120 Jahren
 - eine Transfusion zu einem falschen Patienten
 - in 30 Jahren (einmal im Berufsleben)
- Universitätsklinikum (> 20.000 Einheiten/Jahr)
 - Transfusion zu einem falschen Patienten
 - mindestens einmal pro Jahr



Krombach et al. Anesth Analg 2002;94:164-168



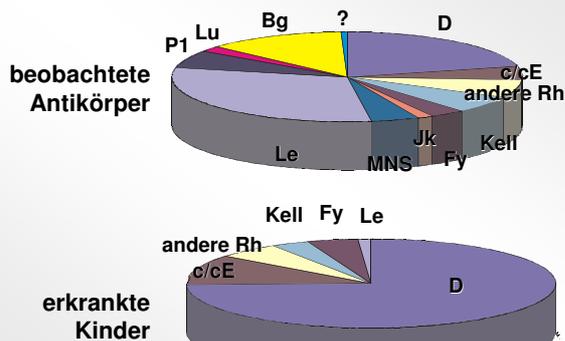
Ursächliche Antikörper einer verzögerten Hämolyse



Mollison et al.



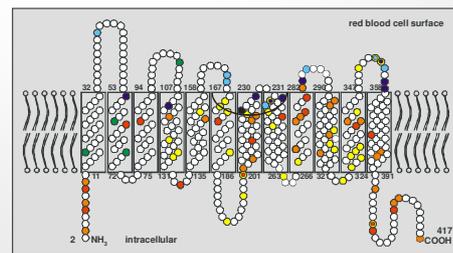
Morbus haemolyticus neonatorum (MHN)



Filbey et al. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 68:711



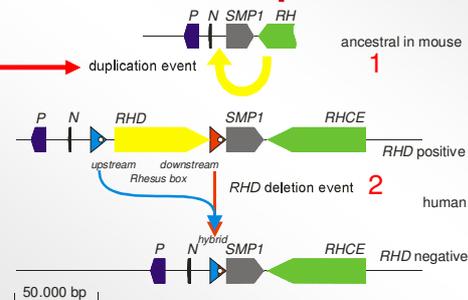
Rh ist das Blutgruppen-Protein mit der größten Variabilität



- RhD vs. RhCE (gelb)
 - C/c (grün)
 - E/e (schwarz)
- weak D (rot/orange)
- partial D (blau/hellblau)



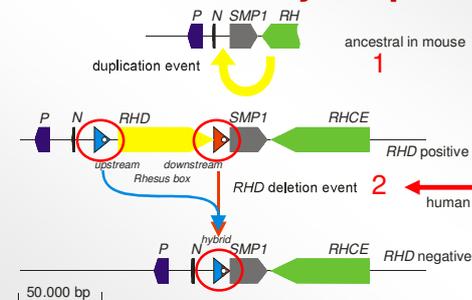
RHCE: aneztrale Position RHD ist das duplizierte Gen



– Deutsches Ärzteblatt 104(2007)A-651



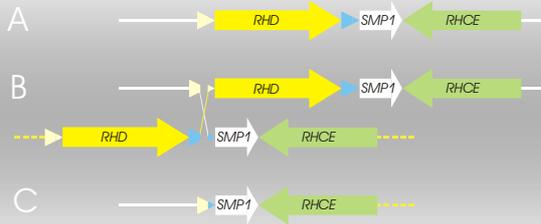
RHD-Deletion und Rhesus box-Polymorphismus



– Deutsches Ärzteblatt 104(2007)A-651



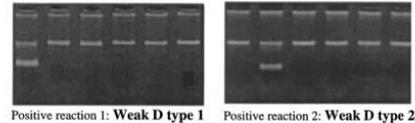
RHD-Deletion und Rhesus box-Polymorphismus



– Deutsches Ärzteblatt 104(2007)A-651



PCR-SSP: Routineanwendung PCR mit Sequenz-spezifischer Primung

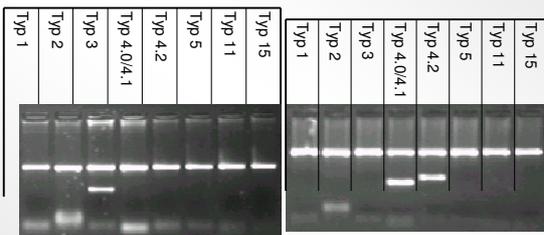


DNA Isolierung 30 min
PCR Ansatz 10 min/45 min
PCR („cycling“) 90 min
Gel Separation 30 min
Gel Färbung 30 min
Evaluation 10 min
3,5 – 4 h

– Gelabbildung aus Transfusion 41(2001)47



weak D-Genotypisierung



weak D Typ 3 weak D Typ 4.2



Durchführung einer Transfusion

transfundierende ärztliche Person
Ablauf einer Transfusion
Dokumentation
spezielle Blutpräparate

Transfundierende ärztliche Person über §15 TFG Qualitätssicherung

- muss ausreichend Erfahrung besitzen
 - früher: Grundkenntnisse
- vertraut mit
 - QM-System der Einrichtung
 - Richtlinien und Leitlinien
- vorzugsweise schriftlich dokumentiert:
 - „Einführung neuer ärztlicher Mitarbeiter in die Praxis der Transfusion“
- eingebunden in:
 - Transfusionsverantwortlicher
 - Transfusionsbeauftragter
 - Transfusionskommission



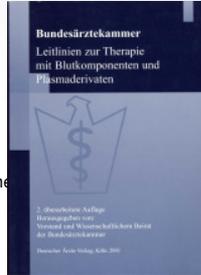
Rechtlicher Rahmen

- Hämotherapie-Richtlinien
 - Kapitel 4: Anwendung von Blutprodukten
 - legt den „Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik“ fest
 - nach § 18 TFG



Andere Vorgaben

- Leitlinien 2003, 3. Auflage
 - Therapeutische Leitlinien
 - keine unmittelbare Bindungswirkung:
 - Systematisch entwickelte, wissenschaftlich begründete Handlungsempfehlung über angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen
 - tragen **nicht** zur unmittelbaren Verrechtlichung der Medizin bei



Andere Vorgaben

- Qualitätsmanagement-Handbuch
 - Dienstanweisungen
 - In jeder (transfundierenden) Einrichtung der Krankenversorgung muss es eine Dienstanweisung zur Transfusion geben.
 - „SOP“ – Arbeitsanweisungen
 - legen fest, was durch wen, wie und wo getan wird
 - formen die Vorschriften nach TFG und Richtlinien in der Praxis [des Krankenhauses] aus
 - unmittelbare Bindungswirkung durch Arbeitsvertrag



Transfusionspezifische Anamnese *

- Frühere Transfusionen insbesondere in den letzten 3 Monaten
- Schwangerschaftsanamnese
- Blutgruppenausweise
 - Blutspenderausweis, Mutterpass
 - Impfpass, Bundeswehrausweis insbesondere alle Einträge von Alloantikörpern
- Ggf. Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation

* Immer erforderlich, falls Transfusionsbedarf auftreten kann. Information an das Labor weiterleiten.



Ablauf einer Transfusion

- Frühzeitig Antikörpersuchtest
- Rechtzeitig Präparate bestellen (Zuordnung Patient/Präparat im Labor!)
- Abruf erst direkt vor Transfusion
- Vor Transfusion: Vorbereitende Kontrollen Bedside-Test



Ablauf einer Transfusion

Vorbereitende Kontrollen

- Korrekte Zuordnung von Patient – Begleitschein - Präparate (Name, Vorname, Geburtsdatum, Präparatenummern)
- Passende Blutgruppe
- Richtiger Präparatetyp
- Gültigkeit der Kreuzprobe
- Laufzeit des Präparats
- Unversehrtheit des Präparats
- Korrektes Transfusionsbesteck



Ablauf einer Transfusion

Vorbereitende Kontrollen

- Korrekte Zuordnung von Patient – Begleitschein - Präparate (Name, Vorname, Geburtsdatum, Präparatenummern)
- Passende Blutgruppe
- Richtiger Präparatetyp
- Gültigkeit der Kreuzprobe
- Laufzeit des Präparats
- Unversehrtheit des Präparats
- Korrektes Transfusionsbesteck

Bedside-Test



- **Vor jeder Erythrozyten-Transfusion**
- **Auch (gerade) im Notfall!**
- **Vorgeschrieben für Patient und Eigenblut**
- **Möglich für allogene Präparate**
- **Ergebnis dokumentieren!**



Ablauf Vorbereitung

Die Transfusion des falschen Präparats ist die häufigste Ursache schwerer Zwischenfälle überhaupt!

Kumulative Daten SHOT 1996-2000

- Korrektes Transfusionsbesteck

Ablauf Vorbereitung

Die 5 häufigsten Fehler

1. Keine korrekte Identitätskontrolle (24%)
2. Vorangehender Fehler übersehen (11%)
3. Inadäquate Anforderung (10%)
4. Falsches Präparat ausgegeben (8%)
5. Inadäquates Präparat (6%)

Kumulative Daten SHOT 1996-2001

- Korrektes Transfusionsbesteck

• Beschriftung mit richtigem Namen?

Hämolyse im Präparat?

- am Ende der Lagerperiode typischerweise 0,4%
- erlaubt in Europa: < 0,8 %
– ≈ 250 - 350 mg/dl
- Hämolyse im abgebildeten Präparat: 144 mg/dl

Quelle (inkl. Abbildung): Diskussionsbeitrag von JR Hess im CBBS-Forum 2003

Hämolyse im Präparat?

- cave: Hämolyse durch bakterielle Kontamination
- deutliche Hämolyse des Präparats
- Segmente nicht betroffen

Quelle (inkl. Abbildung): Pacific Northwest Blood Banker's Laboratories im CBBS-Forum 2003

nach Transfusionsende

- 24 Stunden aufbewahren
- bei + 4 °C (Stationskühlschrank)
- steril
 - Präparat mit Transfusionsbesteck kontaminationssicher abklemmen

anti-CMV negativ 2005

- Leitlinien 2003
 - „Leukozytendepletion zur Prävention gleichwertig“
- Richtlinien 2005
 - Föten (intrauterine Transfusion), Frühgeborene
 - CMV-neg. schwangere Frauen
 - immunsupprimierte Patienten
 - allogene Stammzell-Transplantation
 - schwere angeborene Immundefekte (SCID)
 - CMV-neg. HIV-infizierte Patienten



Sonderindikationen beachten

- Anti-CMV-Antikörper negativ
- Bestrahlungsindikator



Bestrahlung

- 30 Gy (Gray) = 3.000 rad
- zulassungspflichtige Aufbereitungsform
- Bestrahlung nach Herstellung
 - im Krankenhaus
 - nur bei dokumentierter Einzelfall-Indikation



Indikationen für Bestrahlung

| | Patienten-seitig | Präparate- (Spender-) bezogen |
|-----------|---|---|
| gesichert | allogene Stammzell-Transplantation (14 Tage vor bis ca. 1 Jahr nach) vor autologer Stammzell-Entnahme (14 oder 7 Tage vor, bis 3 Mon. nach) Schwere angeborene Immundefekte Intrauterine Transfusion, Frühgeborene postpartale Austauschtransfusion Hodgkin-Lymphom (alle Stadien) Purin-Analoga (Fludarabin, Cladribin, Deoxycoformycin), Anti-T-Lymphozyten-Antikörper (Alemtuzumab, ATG/ALG) HIV-infizierte Patienten | gerichtete Blutspende unter Blutsverwandten HLA-ausgewählte Präparate alle Granulozyten-Präparate |
| empfohlen | Hochdosis-Chemotherapie bei Leukämien, malignen Lymphomen und soliden Tumoren Neugeborene bis 1 Jahr | HLA-homozygote Spender |



Stammzell-Präparate dürfen nicht bestrahlt werden.

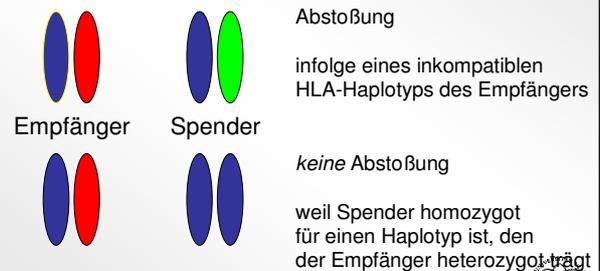


Transfusions-assoziierte GvHD (TA-GvHD)

- Risikogruppen
 - immunsupprimierte Patienten
 - Stammzell-Transplantation
 - SCID
 - Foetus, Frühgeborene
 - Verwandten-Transfusion
- Manifestation 2 – 4 Wochen nach Transfusion
- Klinisches Bild: GvHD mit Panzytopenie, Letalität > 90%
- Leukozytendosis: ca. 10⁴ Leukozyten/kg
- Prophylaxe: Bestrahlung mit 30 Gy



TA-GvHD und HLA-Haplotypen



Gewaschene Erythrozyten

- Hämotherapie-Richtlinien 2000/2005
 - „Indikation sehr streng stellen“
- Leitlinien
 - wenn Unverträglichkeitserscheinungen auftreten
 - klinisch relevante Antikörper gegen IgA oder andere Plasmaproteine *nachgewiesen*
- Indikationen (Ulm)
 - intrauterine Transfusion
 - Unverträglichkeit gegen Plasmaproteine
 - bei PNH nicht mehr empfohlen



“Baby-Erythrozyten” Perinatale Transfusionstherapie

- Erythrozytenkonzentrate
 - möglichst frisch
 - in der Regel nicht länger als 7 Tage
 - höchstens 28 Tage gelagert
 - kleinvolumige Substitution (10 - 20 ml/kg) bis zum Ende der Haltbarkeit möglich

• Richtlinien 2005



Indikationen zum Anwärmen von Blutpräparaten

- Unterkühlte Patienten
- Massivtransfusion, schnelle Transfusion
 - Erwachsene > 50 ml/kg/h, Kinder > 15 ml/kg/h
- Neugeborene: z. B. Austauschtransfusion
- Kälteagglutinin-Krankheit
- Höher titrige Kälteautoantikörper
- Vasospastische Reaktion auf gekühltes Blut
- Technik der Anwärmung
 - Überwachte Anwärmung
 - max. 37 °C, nie über 42 °C
 - Einsatz offener Wasserbäder verboten
 - Mikrowelle, falls schnelles Auftauen notwendig



Indikationen von

Erwärmung

- Nur zugelassene Anwärmegeräte
- Offene Wasserbäder verboten
- Mikrowelle, falls schnelles Auftauen notwendig

- Unter
- Mass
- Er
- Neug
- Kälte
- Höhe
- Vasc
- Tech
- Ü
- m
- Mi



Gesicherte Indikationen für gerichtete Blutspende

- kompatible Spende bei refraktärer Thrombozytopenie
 - kompatible Spende bei seltenen Blutgruppenkonstellationen
 - Spende der Mutter für Neugeborenes bei Allo-Immuntrombozytopenie
 - Blutkomponenten des Spenders für den Empfänger nach Stammzell-Transplantation
- Bei anderen Indikationen sollte von einer gerichteten Blutspende bzw. gerichteten Transfusion abgeraten werden.



Vertraulicher Selbstausschluss

- Spende unter sozialem Druck
 - Spende, um Testergebnis zu erhalten
 - vermeidet Diskriminierung ungeeigneter Spender
- < 0,5% aller Spenden
 • ca. 16.000 Spenden/Jahr in D
 • häufig: Angabe fehlt, aktiver Ausschluss
 • engl.: confidential unit exclusion (CUE)

